

Aus der Klinik für Augenkrankheiten der Universität

Frankfurt am Main

(Direktor: Prof. Dr. med. R. Thiel)

Tierexperimentelle Untersuchungen über den
Einfluß von Alpha-Chymotrypsin
auf die corneale Wundheilung.

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin

der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Doris Löhner
aus Eisenach

1962



Dekan: Prof. Dr. med. Herzberg
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Lieb
Korreferent: Prof. Dr. med. Heinz
Mündliche Prüfung: 22. 2. 1962

Inhaltsübersicht

Einleitung und Literaturstudien über die enzymatische Zonulolyse	Seite 4-24
Eigene tierexperimentelle Untersuchun- gen über die Beeinflussung der cornealen Wundheilung durch Alpha-Chymotrypsin	Seite 24-30
A) Methodik	
B) Tierversuche	
C) Versuchsergebnisse	
Diskussion der Versuchsergebnisse	Seite 31-34
Zusammenfassung	Seite 35
Muster eines Fragebogens	Seite 36
Literaturverzeichnis	Seite 37-43

Einleitung und Literaturstudien über die enzymatische Zonulolyse

Die Einführung der enzymatischen Zonulolyse wird im allgemeinen als wesentlicher Fortschritt in der Kataraktbehandlung angesehen (Walser 1958, de Roeth 1959). Soll sich doch hierdurch die Möglichkeit eröffnen, intrakapsuläre Linsenextraktionen unabhängig vom Alter des Patienten durchführen zu können. Bis zur Einführung der proteolytischen Fermente war die extrakapsuläre Extraktion die Methode der Wahl, wenn auf Grund des Alters des Patienten oder aus anderen Gründen besonders feste Zonulafasern zu erwarten waren.

Schon seit längerer Zeit wurden Untersuchungen unternommen, um die Zonulafasern aufzulösen. Dabei boten sich zwei Wege, zum einen versuchte man, die Fasern mechanisch mit besonderen Instrumenten zu durchtrennen, zum anderen bestand auf Grund der Eiweißstruktur der Fibrillen die Möglichkeit, durch Anwendung eines proteolytischen Fermentes zum Ziele zu gelangen. Allerdings war die Schwierigkeit vorhanden, daß kein Enzym bekannt war, das elektiv auf die Zonulafasern wirkte.

Im April 1958 glaubte nun J. Barraquer, mit dem Alpha-Chymotrypsin das ideale Enzym gefunden zu haben. Seine zonulolytische Wirkung entdeckte er durch Zufall, als nach der Injektion des Fermentes bei einer seit einem Jahr therapieresistenten Glaskörperblutung eine totale Linsenluxation eintrat. Anschliessende Untersuchungen an Kaninchen und menschlichen Leichenaugen überzeugten Barraquer von seiner Unschädlichkeit in Bezug auf die anderen Augengewebe. Unabhängig von Barraquer fiel Jenkins (1960) schon 1955 die zonulolytische Eigenschaft des Alpha-Chymotrypsins auf. Bis 1960 konnte er 127 mit dem Enzym operierte Fälle übersehen, bei denen er im allgemeinen mit einer Konzentration von 1:5000 ohne besondere Komplikationen die Linse intrakapsulär extrahieren konnte.

Seit einiger Zeit wird neben dem Chymotrypsin auch das Trypsin zur enzymatischen Zonulolyse verwandt.

Aufbau und Gewinnung des Alpha-Chymotrypsins

Alpha-Chymotrypsin gehört wie Trypsin zu den proteolytischen Pankreasfermenten. Ähnlich wie das Trypsin ist es in der Lage, natürliche Proteine in Peptone und Polypeptide zu spalten. Allerdings greift es die Eiweißkörper vorzugsweise im Bereich der aromatischen Aminosäuren Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan an, wirkt aber auch auf die Bindungen von Methionin, Norleucin und Norvalin ein. Trypsin hingegen entfaltet seine größte Wirksamkeit im Bereich der basischen Aminosäuren Arginin und Leucin (Barraquer 1958, Alexiades 1958, Hähnel 1960).

Die Gewinnung des Alpha-Chymotrypsins geht in zwei verschiedenen Phasen vor sich. Während der ersten wird nach dem Verfahren von Kunitz, dem es zusammen mit Northrop 1935 zum ersten Male gelang, das Enzym in seiner aktiven und inaktiven Form rein zu isolieren, aus der Bauchspeicheldrüse von Rindern das inaktive Protein Chymotrypsinogen dargestellt. Dieses wird dann durch Zusatz einer geringen Konzentration Trypsin als Aktivator in das aktive Ferment umgewandelt (Damaskus 1960, Thorpe 1960). Bei der Weiterverarbeitung treten dann je nach dem benutzten Aktivierungsverfahren verschiedene Arten von Chymotrypsin auf: Alpha-, Beta-, Gamma-, Delta-, Epsilon- und Pi-Chymotrypsin. Von diesen soll das Alpha-Chymotrypsin die größte Stabilität und auf Grund seines niedrigen Molekulargewichtes auch die beste Diffusionsfähigkeit besitzen. Es ist in kristallisierter Form u.a. unter den Handelsnamen "Quimotrase" (spanische Firma PEVYA), "Zonulysin" (Stervac of Capetown, Süd-Afrika), "Chymarzon" (British Laboratories) und "Alpha-Chymar" (Armour Pharmaceutical Company, USA) erhältlich. In Deutschland ist "Quimotrase" (Laboratoires Leurquin, Paris) durch die Firma Hasenclever, Bonn, eingeführt.

Vor Gebrauch werden die Kristalle entsprechend der gewünschten Konzentration in physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst. In 1 ccm einer 1:5000 konzentrierten Lösung Quimotrase sind ungefähr 150 "A.P.A. Einheiten" enthalten. Die Armour Einheiten dienen als Vergleichsmaßstab für die proteolytische Aktivität der einzelnen Handelsprodukte.

Als eine Einheit wird die Enzymmenge bezeichnet, die in der Lage ist, 1 Mikrogramm Tyrosin aus denaturiertem Hämoglobin-substrat freizusetzen (Thorpe 1960).

Neben dem Alpha-Chymotrypsin wird heute, wie schon erwähnt,

auch das Trypsin zur Zonulolyse verwandt. Es ist in der Lage, das Blut gerinnen zu lassen, während Chymotrypsin, wie seine Vorsilbe schon andeutet, eine Milchgerinnung bewirkt.

Über den Vorzug eines der beiden Fermente sind die Meinungen noch geteilt. Während Liegl (1959) keinen Unterschied in der Wirkung zwischen Trypsin und Chymotrypsin feststellen konnte, hält Fanta (1960) die Anwendung von Trypsin für gefährlicher. Im Gegensatz dazu steht die Ansicht von Hofmann und Lembeck (1959) und Hruby (1959). Sie fanden, daß Trypsin etwa 3 mal so wirksam in Bezug auf die Zonulolyse ist wie Alpha-Chymotrypsin. Hinzu kommt, daß eine schädigende Wirkung des Trypsins erst bei der 4 fachen Konzentration von Alpha-Chymotrypsin auftritt.

Trypsin ist in der Augenheilkunde kein unbekanntes Enzym mehr, findet es doch u.a. bei Herpes corneae (Liegl 1958), Verbrennungen und zur Reinigung von Wunden und zum Abbau von nekrotischem Gewebe Verwendung (Miller und Mitarbeiter 1958, Hofmann 1959). Allerdings finden sich in der Literatur auch Stimmen, die auf eine mögliche Schädigung der Cornea bei Epithelläsionen und auf eine Zerstörung des Glaskörpers bei höheren Konzentrationen hinweisen (Brini 1958, Yamada 1958, Hähnel 1960).

Eine endgültige Entscheidung zugunsten des einen oder des anderen Fermentes ist ohne weitere sorgfältige Untersuchungen heute noch nicht möglich.

Verwendung von Alpha-Chymotrypsin in der Ophthalmologie

Die Anwendung beruht auf seiner Wirkung als Endopeptidase. Es hydrolisiert die Peptidbindung $-CO-NH-$ an den Carboxylseiten der Aminosäuren, die den aromatischen Aminosäuren benachbart sind. Daneben kann es auch in geringerem Umfange als Exopeptidase Aminosäuren mit einer freien Aminogruppe abspalten. Da sich Eiweißkörper dieser Strukturen besonders häufig bei entzündlichen Prozessen, Ödemen und Hämatomen finden, erscheint seine Verwendung hier gerechtfertigt (Moore 1959).

Die zubereitete Lösung muß innerhalb von 6-8 Stunden verbraucht werden, da danach ihre Aktivität abnimmt. Auch Lagerung in zu warmer Umgebung und Kontakt mit Alkohol, Seifen, Reinigungsmitteln, starken Basen und Säuren ist schädlich. Die üblichen Antibiotika (u.a. Penicillin, Tetracyclin und Dihydrostreptomycin) sollen keinen Einfluß auf die Aktivität des Fermentes haben (Thorpe 1960, Damaskus 1960). Im Kaninchenblut konnten spezifi-

sche Hemmer gegen Trypsin und Alpha-Chymotrypsin nachgewiesen werden, die einen 99% bzw. 90% Abbau bewirken (Damaskus 1960).

Im einzelnen wird Alpha-Chymotrypsin in der Ophthalmologie heute bei folgenden Erkrankungen verwendet:

1. Bei Verstopfung des Tränenkanals. Das Verfahren wurde von Olivella, Barcelona, und Menos, Madrid, angegeben.
2. Bei Glaskörperblutungen. Das Enzym soll die Resorption des Blutes fördern.
3. Bei der Katarakt-Operation: enzymatische Zonulolyse.

Unter enzymatischer Zonulolyse versteht man die fermentative Auflösung der Zonulafasern durch ein proteolytisches Enzym. Bei Katarakt-Operationen erstrebt man im allgemeinen eine intrakapsuläre Extraktion der Linse, um die nach extrakapsulärem Vorgehen manchmal auftretenden Komplikationen wie Sekundär-Katarakt und Synechien zwischen Kapsel und Iris und die damit verbundene Gefahr eines Sekundär-Glaukoms auszuschalten. Oft entwickelt sich auch durch die zurückbleibenden Linsenreste eine postoperative Cyclitis und Uveitis, die mit einer phakogenetischen Entzündung verbunden sein kann. (Thorpe 1960)

Besteht ein Mißverhältnis zwischen der Festigkeit der Zonulafasern und der Linsenkapsel, wie es meistens bei jüngeren Patienten der Fall ist, so mußte man bisher auf die intrakapsuläre Methode verzichten, da die Gefahr eines Kapselrisses und die damit verbundenen Komplikationen zu groß waren.

Die von manchen Autoren angegebene mechanische Zerreißung der Zonulafasern konnte sich wegen des gehäuftten Auftretens von Glaskörperverletzungen nicht durchsetzen (Remky 1958).

J. Barraquer (1958) leistete durch die Entdeckung der zonulolytischen Wirkung von Alpha-Chymotrypsin einen wesentlichen Beitrag zur Lösung dieses Problems. Injektion einer Alpha-Chymotrypsinlösung in den Konzentrationen von 1:200 bis 1:2000 und 1:5000 in die hintere Augenkammer von enukleierten Leichenaugen zeigte ein spontanes Lösen der Linse nach 3-4 Stunden. Bei Kaninchenaugen bewirkte das Einbringen einer Lösung von 1:200 bis 1:2000 keine ausgesprochene Zonulolyse, sondern verminderte nur den Widerstand der Zonulafasern bei der anschließenden Extraktion der Linse. Die bei allen Versuchsaugen durchgeführten biomikroskopischen und histologischen Untersuchungen gaben keinen Hinweis auf eine Schädigung anderer Augengewebe, so daß Barraquer eine elek-

tiv lytische Wirkung auf die Zonulafasern annimmt.

Er empfiehlt folgendes Vorgehen bei der enzymatischen Zonulolyse:

"Für den Eingriff ist Hypotonie des Bulbus erwünscht, potenzierte Allgemeinnarkose wird empfohlen. Der große Starschnitt erfolgt am besten mittels Graefemesser korneo-sklero-konjunktival, ein reiner Kornealschnitt ist nicht zweckmässig. Mittels stumpfer Kanüle wird Alpha-Chymotrypsin 1:5000 durch die Pupille in die hintere Augenkammer eingebracht. Infolge Lösung der Zonula nimmt die Linse nach etwa 2 Minuten Kugelform an und wölbt sich stärker in die Vorderkammer vor. Vorbereitung einer Korneoskleralnaht; während der hierzu benötigten Zeit kann das Enzym seine Wirkung entfalten. Periphere Iridektomie; es ist zu empfehlen, die Iridektomie nicht früher vorzunehmen, damit die Enzymlösung nicht zu rasch aus der Hinterkammer abfließen kann. Beseitigung von Enzymresten durch Kochsalzspülung der Vorderkammer.

Linsenextraktion; hierfür ist die Saugglockenmethode sehr geeignet, bei welcher nicht wie bei der Pinzettenextraktion ein Druck oder Zug auf die Linse ausgeübt zu werden braucht. Vorderkammerspülung mit Azetylcholin zur Erzielung einer Miosis.

Wundverschluß durch Korneoskleralnahte, 7 bei Erwachsenen und 14 bei Kindern. Es wird feinste Naturseide verwendet, die unter dem Konjunktivallappen liegenbleiben kann. Eventuell Luftfüllung der Vorderkammer."

Bisherige Erfahrungen mit der enzymatischen Zonulolyse

A) Positive Veröffentlichungen:

Veröffentlichungen von Arruga (1958), Glaes und Le Grand (1958), Galeazzi und Valerio (1958), Julien (1958), Reca (1958), Casero (1959), Lugossy (1959) und Jenkins (1960) bestätigen die gefahrlose Anwendung von Alpha-Chymotrypsin bei der Linsenextraktion. Sie konnten keine Komplikationen, die auf das Ferment zurückgeführt werden könnten, feststellen. In manchen Fällen schien sogar der Heilungsverlauf gegenüber der Norm verkürzt zu sein. So macht auch Remky (1958) für entstehende Komplikationen nur ein zu schnelles Vorgehen des Operateurs verantwortlich.

Rizzuti (1959) und Paufique (1959) geben eine etwas andere Methode als die von Barraguer an, z.B. mehrmaliges Spülen mit Enzymlösung, stimmen aber sonst grundsätzlich in ihren Ergebnissen überein. Allerdings empfiehlt Paufique bis zur endgültigen Feststellung der Unschädlichkeit des Fermentes, die enzymatische Zonulolyse auf Fälle von traumatischer Katarakt und kongenitaler Katarakt, jedoch nicht vor dem 10. Lebensjahr, und auf mature Katarakte zu beschränken. Damit schließt er sich der Ansicht Barraguers an, die dieser vor der Ophthalmologischen Gesellschaft in Barcelona 1959 äußerte. Nach seiner Meinung sollte die enzymatische Zonulolyse nur bei Patienten über dem 20. Lebensjahr Anwendung finden, da in den jüngeren Lebensjahren durch die Adhäsion der vorderen Glaskörpergrenzmembran an die Linsenrückfläche verstärkt mit Komplikationen zu rechnen ist. Die erfolgreiche Beendigung einer intrakapsulären Linsenextraktion setzt hier großes operatives Geschick voraus.

Auch andere Autoren schränken die Verwendung des Enzyms auf Patienten zwischen dem 20. - 65. Lebensjahr ein, da hier die Vorteile - Lösung einer festen Zonula - im Vergleich zur Wahrscheinlichkeit von postoperativen Komplikationen ohne Zonulolyse überwiegen (Newell 1958, Barros 1960, Fanta und Mitarbeiter 1960, Radnót und Pajor 1960).

Daß die Anwendung des Enzyms nicht immer eine völlige Zonulolyse bewirkt, konnte Malbrán (1958) in einem Falle feststellen, im allgemeinen verliefen seine Operationen aber auch ohne Besonderheiten. Eine Bestätigung, daß das Ferment durch Lagerung an Aktivität verliert, erbrachte Zorab (1959). Er verwandte u.a. eine Enzymlösung, die er eine Woche konserviert hatte. Ihre enzymatische Wirksamkeit auf die Zonulafasern war deutlich schwächer als die einer frisch zubereiteten Lösung. Nebenwirkungen auf andere Augengewebe sah er in keinem Falle.

Untersuchungen 2 Monate post operationem mit der enzymatischen Zonulolyse zeigten nach Gauffre (1958) keinerlei pathologische Veränderungen.

Ein Vergleich zwischen nach der herkömmlichen Methode ausgeführten Katarakt-Operationen und denen mit enzymatischer Zonulolyse wurde wiederholt unternommen (Weekers und Mitarbeiter 1959, Liegl 1959, Hruby 1959, u.a.). Der wesentliche Vorteil der enzymatischen Zonulolyse scheint der verminderte bis aufgehobene Zonulawiderstand zu sein. Ein statistisch manifester Vorzug in Be-

zug auf die intrakapsuläre Extraktion der Linse ergab sich bei den senilen Katarakten allerdings nicht. Das Verhältnis betrug 92,7% (ohne Zonulolyse) : 94,7% (mit Zonulolyse). Nach Ansicht von Weekers und Mitarbeitern stellt die in ungewöhnlich hohem Maße auftretende Vorderkammerabflachung, die nach ihrer Meinung ein Sekundär-Glaukom nach sich ziehen kann, sogar eine so große Gefahr dar, daß sie die Anwendung des Enzyms auch bei jüngeren Patienten auf Fälle von besonders großem Zonulawiderstand beschränkt sehen möchten.

So warnt auch Cogan mit Mitarbeitern (1959) vor einer allzu kritiklosen Anwendung, während er 1958 noch keine Bedenken bei der Benutzung der enzymatischen Zonulolyse geltend machte. Das Enzym ist zum Beispiel nicht in der Lage, Synechien oder die bei Patienten unter 20 Jahren häufig bestehende Adhäsion zwischen Glaskörper und Linsenrückfläche, die auch als ligamentum hyaloideocapsulare bezeichnet wird und auf entwicklungsgeschichtliche Gründe oder auf eine Entzündung zurückgehen soll, zu lösen (Reese und Wadsworth 1958). Versucht man hier eine intrakapsuläre Linsenextraktion, so ist in einem erhöhten Prozentsatz mit dem Verlust von Glaskörper zu rechnen. Auf diese Tatsache führt auch Troutman (1958) die katastrophalen Ergebnisse zurück, die er bei Anwendung des Enzyms bei Kindern sah.

Die Gefahren, die bei der Katarakt-Operation mit dem Enzym im Kindesalter auftreten, legen die Vermutung nahe, daß die Verwendung der enzymatischen Zonulolyse auch im Erwachsenenalter mit Komplikationen verbunden sein kann.

Allerdings sollen Dauerschäden bei einer Konzentration von 1:5000 nicht zu befürchten sein (Amalric und Mitarbeiter 1958, Arruga 1958, Julien 1958, Tupinamba 1958, Campell Orr 1959, Paufique 1959, Rizzuti 1959 und Rohrschneider 1960).

B) Arbeiten, die auf mögliche Gefahren bei Anwendung des Enzyms hinweisen:

Es empfiehlt sich, zwischen Komplikationen, die während der Operation auftreten, und solchen, die sich erst in der postoperativen Phase zeigen, zu unterscheiden. Außerdem wären noch Spätfolgen nach enzymatischer Zonulolyse zu nennen.

a) Während der Operation auftretende Komplikationen:

Hier droht in erster Linie der Verlust von Glaskörper und ein Riß der Linsenkapsel (Altamirano und Calahan 1959).

J. Tupinamba (1958) mußte bei 14 Katarakt-Operationen mit Alpha-Chymotrypsin 3 mal einen Verlust von Glaskörper verzeichnen. In einem Falle gibt er als Erklärung starke narbige Veränderungen nach alter Trachomerkrankung an, die die Operation erschwerten. In den beiden anderen Fällen findet er keinen ersichtlichen Grund. Cogan (1958) beschreibt einen Fall, wo bei einem 11 Jahre alten Jungen mit kongenitaler Katarakt während der Operation ein Glaskörperprolaps bis zum Inzisionsrand beobachtet werden konnte. Glücklicherweise konnte der Prolaps reponiert und die totale Linsenextraktion ohne weiteren Zwischenfall beendet werden. Bei den beiden anderen Fällen von Glaskörperverlust, die er sah, handelte es sich um einen 16 jährigen Patienten mit großer Glaskörperhernie nach erfolgter Linsenextraktion und um einen 50 jährigen Patienten, bei dem die Linse an der Basis der Iris adhärent war.

Auffallend ist der hohe Prozentsatz von Glaskörperverlusten bei jüngeren Patienten, den auch Amalric und Mitarbeiter (1958) bestätigen. Unter ihren 103 Patienten mit seniler Katarakt sahen sie die Komplikation nur 2 mal, bei den 4 kongenitalen Katarakten, die sie operierten, jedoch ebenfalls 2 mal. In den beiden letzten Fällen, bei einem 5 jährigen und 24 jährigen Mädchen, schien das Enzym nur eine geringe Wirkung auf die Zonulafasern entfaltet zu haben, da der Zonulawiderstand noch sehr groß war und mehrfache Extraktionsversuche notwendig machte.

Daß manchmal auch eine ungünstige Lage der Linse nach der Zonulolyse zu Komplikationen führen kann, berichtet Zorab (1959). In dem von ihm geschilderten Fall machte die schon gelöste Linse Schwierigkeiten bei der Extraktion. Sie lag so ungünstig, daß die Saugglocke nur schwer in die Vorderkammer eingeführt werden konnte. Bei der anschließenden Extraktion trat dann durch die notwendigen Manipulationen ein Glaskörperverlust ein.

Die Häufung von Komplikationen unter dem 40. Lebensjahr, auf die auch Valerio (1959) besonders hinweist, verpflichtet zu einer strengen Indikationsstellung. Bei 12 Operationen, die Valerio bei Patienten unter 40 Jahren durchführte, traten in 50% Komplikationen auf, darunter 4 mal ein Verlust von Glaskörperflüssigkeit.

Der Eintritt und der Grad der Zonulolyse hängen in hohem Maße vom Alter des Patienten ab. In höherem Alter setzen die Zonulafasern dem Enzym nur noch einen geringen Widerstand entgegen,

so daß man unter Umständen auch mit einer schwächeren Konzentration auskommt. Hält man sich an eine genaue Indikationsstellung, so ergibt ein Vergleich zwischen der Operation mit Zonulolyse und der ohne Zonulolyse in Bezug auf den Glaskörperverlust ein Verhältnis von 7%:9%, wobei die Möglichkeit der intrakapsulären Extraktion der Linse von 71% aller Fälle auf 87% gesteigert werden konnte (Rohrschneider 1959). Slezak (1959) konnte sogar den Prozentsatz des Glaskörperverlustes von 9% auf 4% senken, während nach seinen Angaben die intrakapsuläre Operationsmöglichkeit auf 83-100% aller Fälle gegenüber 72% der Norm gesteigert wurde. Auch Fanta und Harold (1959) sahen nach der enzymatischen Zonulolyse nur noch in 4% aller Fälle einen Verlust von Glaskörper.

Eine weitere Komplikation, mit der man bei der Anwendung des Enzyms rechnen muß, ist ein Riß der Linsenkapsel. Der Riß ist auch ohne Zonulolyse möglich, scheint aber bei ihr gehäuft aufzutreten. Bei den Extraktionsversuchen macht sich dabei ein Mißverhältnis zwischen der Festigkeit der Zonulafasern und der Linsenkapsel bemerkbar. Möglicherweise kann diese Erscheinung auf eine Andauung der Linsenkapsel durch das Enzym zurückgeführt werden (Rohrschneider und Friedrich 1960, Walser 1960, Hähnel 1960). Im allgemeinen kann jedoch auch dann die intrakapsuläre Extraktion noch erfolgreich zu Ende geführt werden. So trat bei den von Valerio (1959) operierten Patienten unter 40 Jahren 1 mal ein Kapselriß ein, während bei den über 40 Jahre alten Patienten (58) 8 mal die Kapsel riß. Das entspricht ungefähr dem Prozentsatz von 15,4% aller Fälle, den Legrand und Mitarbeiter (1959) bei ihren Operationen sahen. Bei Charamis (1958) und Walser (1958) lag der Prozentsatz nur zwischen 5-6%. (Bei Charamis bei 56 Operationen 3 mal, bei Walser bei 57 Operationen 3 mal.) Wesentlich häufiger trat bei Remky (1958) diese Komplikation ein. Unabhängig von der Methode der Linsenextraktion (Saugglocke, Pinzette oder Expulsion) riß in 1/4 aller Fälle (25%) die Kapsel. Allerdings ließ sich trotzdem in allen Fällen die Linse total entfernen. Die Extraktion mit der Pinzette scheint im allgemeinen nicht so geeignet, da man öfter mit einem Abgleiten und durch zu starken Zug mit einem Riß rechnen muß. Die Expulsion nach Smith vermeidet diese Gefahren, ist den meisten Operateuren jedoch nicht so geläufig. So bleibt als Methode der Wahl die Anwendung der Saugglocke, da nach der enzymatischen Zonulolyse nur noch ein geringer Sog zur Entfernung der Linse notwendig ist.

b) Komplikationen in der postoperativen Phase:

Dazu rechnet man u.a. Keratitis striata, Iritis und Hypopyon, Hornhautinfiltrate, Iris- und Glaskörperprolapse und die Vorderkammerabflachung. Außerdem scheint noch die von de Roeth (1959) angeführte Gefahr einer allergischen Reaktion bei Behandlung des zweiten Auges mit dem Enzym auf Grund seiner Eiweißnatur erwähnenswert.

Keratitis striata trat bei den von Amalric und Mitarbeitern (1958) behandelten 107 Fällen 7 mal auf, was ungefähr dem Prozentsatz bei der Operation ohne Zonulolyse entspricht. Auch Zorab (1959), Altamirano und Calahan (1959) und Arrecha und Adrogué (1959) warnen vor dieser Komplikation. Ainslie (1959) glaubt, daß die Anwendung der Saugglocke die Entstehung der Keratitis striata fördert, da sie bei 24 nach dieser Methode operierten Patienten 16 mal auftrat.

Iritis und Hypopyon werden von Cogan und Mitarbeitern (1959) und Rohrschneider (1959) erwähnt. Die von ihnen beobachteten Fälle sollen jedoch nicht zu Lasten des Enzyms gehen. Unter Cogans 3 Patienten waren 2 Diabetiker. Außerdem sah er 2 mal Hornhautinfiltrate. Beide Patienten wurden am selben Tag operiert, so daß die Möglichkeit einer exogenen Infektion besteht.

Allgemein häufiger wurden Iris- oder Glaskörperprolapse beobachtet. Valerio und Carones (1959) sahen bei 70 Operationen 5 mal eine Irishernie, die mit einer verzögerten Rückbildung der Vorderkammer verbunden war. Drance und Mitarbeiter (1960) führen das gehäufte Auftreten von Irishernien bei ihren ersten Katarakt-Operationen mit der enzymatischen Zonulolyse auf die Verwendung von einfachem Catgut als Nahtmaterial zurück. Untersuchungen in vitro bestätigten dann ihre Theorie, da Catgut nach einem Bad in Enzymlösung einen deutlichen Verlust an Festigkeit zeigte, während Seide bei der üblichen Fermentkonzentration von 1:5000 nicht angegriffen wird.

Auf eine weitere Komplikation, die zwar die Sehkraft des Auges nicht beeinflusst, jedoch Hinweise auf eine mögliche Verzögerung der Wundheilung durch Alpha-Chymotrypsin gibt, wies erstmals Walser (1959) ausdrücklich hin. Ihm fielen bei Nachuntersuchungen die in zahlreichen Fällen aufgetretenen Glaskörperhernien auf. Genauere Untersuchungen von ohne Zonulolyse operierten und mit der enzymatischen Zonulolyse operierten Patienten zeigten ein Ansteigen des Prozentsatzes von 30% auf 65% aller Operierten.

Die Zunahme dieser Spätkomplikation wird auf eine mögliche Andauung der Glaskörpergrenzmembran durch das Enzym erklärt. Daß die Hernie nicht in allen Fällen auftritt, kann auf eine unterschiedliche Benetzung der Membran durch das Ferment bei sonst gleicher Operationstechnik zurückgeführt werden. Die Wirkung des Enzyms kann von einer stellenweisen Auflockerung und Ruptur bis zum völligen Fehlen der Membran und Auftreten eines Prolapses reichen. So sahen Amalric und Mitarbeiter (1958) bei 107 Fällen bei biomikroskopischen Nachuntersuchungen 7 mal eine Ruptur der Glaskörpergrenzmembran. Auch Rohrschneider (1959) bestätigt die von Walser beschriebene Auflockerung der Grenzmembran. Fanta und Mitarbeiter (1959) glauben, daß man der Gefahr eines Iris- oder Glaskörperprolapses durch zusätzliche Nähte begegnen kann. Über pathologische Veränderungen nach Anwendung der enzymatischen Zonulolyse berichten auch Norbis und Malbrán (1958). So fielen ihnen bei Nachuntersuchungen Cornea-Falten und ein Ödem auf, außerdem war in einigen Fällen die Hyaloidmembran vollkommen verschwunden und im Glaskörper eine fibrilläre Degeneration sichtbar. Allerdings können die Autoren keine Angaben darüber machen, ob diese Veränderungen schon primär vorhanden waren oder erst nach Anwendung von Alpha-Chymotrypsin auftraten.

Die Gefahr einer Vorderkammerabflachung wird eigentlich nur von Weekers und Mitarbeitern (1959) besonders hervorgehoben. Auch Valerio (1959), Casero (1959) u.a. sahen eine verzögerte Rückbildung der Vorderkammer, messen ihr jedoch keine so große Bedeutung für die Pathogenese eines Sekundär-Glaukoms bei.

c) Spätfolgen nach enzymatischer Zonulolyse:

Ausgesprochene Dauerschäden, die nicht auch bei der intrakapsulären Extraktion ohne Zonulolyse auftreten können, wurden bis jetzt noch nicht beschrieben (Rohrschneider und Friedrich 1960, Fanta und Mitarbeiter 1960).

So ist zum Beispiel die Häufigkeit eines Sekundär-Glaukoms keineswegs gestiegen. Bei Rohrschneider und Friedrich (1960) zeigte sich diese Komplikation 1 mal bei 126 Operationen. Das einzig Auffallende ist die verzögerte Wundheilung, auf die schon mehrfach hingewiesen wurde. In 25% aller Fälle war die Wunde nicht glatt verheilt und in 53% die Pupille gering entrundet, mitunter zeigte sich auch ein deutlicher Hochstand oder ein totales Kolobom. Auch das gehäufte Auftreten von Glaskörperhernien, bei denen man zwischen unkomplizierten und komplizierten un-

terscheidet, je nachdem ob die Grenzmembran noch erhalten ist oder nicht, gehört in diese Gruppe. So machen Fanta und Mitarbeiter (1960) die Heilungsverzögerung ebenfalls für die von ihnen beobachteten Fälle von Spätprolapsen der Iris 3-4 Wochen post operationem verantwortlich.

Gonioskopisch findet sich außer einer gehäuften Pigmentaushwemmung in den unteren Kammeranteil keine Veränderung, die nicht auch ohne Zonulolyse nachweisbar wäre (Meyerratken 1959, Fanta und Herold 1960, Rohrschneider und Friedrich 1960). Ob die Pigmentauflagerungen möglicherweise der Ausdruck einer Pigmentepithelschädigung sind, wie es Fanta und Herold (1960) annehmen, ist noch umstritten.

Literaturübersicht über experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Trypsin und Chymotrypsin auf die einzelnen Augenge- webe

Cornea:

Beobachtungen liegen u.a. von Appelmans und Mitarbeitern (1959), Liegl (1959), Hill (1959) und Lembeck und Hofmann (1959) vor. Tropft man bei intakter Cornea die Enzymlösung auf, so zeigt sich kein Effekt. Wird jedoch das Epithel stellenweise durch Abschaben entfernt, so tritt an dem Defekt eine Blase auf. Histologisch lassen sich dabei verschiedene Schichten unterscheiden: zerstörtes Epithel, Nekrosen, verschobene Lamellen und eine intakte Descemetische Membran. Injiziert man Alpha-Chymotrypsin in einer Konzentration von 1:1000 intrakorneal, so tritt nach einer Stunde an der Punktionsstelle eine Blase auf, die zusehends größer wird. Ihre endgültige Ausdehnung ist von der Dosierung abhängig. Daneben bildet sich im Stichkanal noch ein Fibringerinnsel. Die Lösung von 1:5000 zeigt, wenn auch bei langsamerer Ausprägung, die gleiche Reaktion. Auffallend ist, daß sich bei enukleierten Augen die Blase nicht bildet. Bei den anderen Versuchsaugen geht die Blase innerhalb von einigen Wochen bis auf einen vaskularisierten Fleck zurück.

Intrasklerale oder subkonjunktivale Injektion des Enzyms zeigt außer einem leichten Ödem keine stärkere Reaktion.

Aus den Versuchen muß man schließen, daß das Epithel und die Descemetische Membran gegenüber dem Enzym als Protektor wirken und daß nur das Stroma der Cornea fermentativ zersetzt wird. Diese Tatsache ist durchaus erklärlich, wenn man weiß, daß un-

gefähr jede 7. Aminosäure des Stromas aus Lysin, Phenylalanin, Arginin oder Tyrosin besteht, den Aminosäuren, an denen die Spaltung durch Trypsin und Chymotrypsin einsetzt (Hähnel 1960).
Zonulafasern:

Daß die Zonulafasern durch das Enzym gelöst werden, ist allgemein bekannt. Welche Veränderungen allerdings im einzelnen auftreten, ist noch umstritten. So existiert eine Meinung, nach der bei der Zonulolyse nur die Kittsubstanz der Fasern aufgelockert wird (Bedrossian 1959, Bégué und Waksman 1959). Ley (1960) hingegen sah bei Rhesusaffen- und Leichenaugen je nach der verwandten Konzentration eine Verdünnung und Streckung der Fasern und schließlich die Auflösung in ungefähr gleich große Bruchstücke von 1000 Ångström, die darauf schließen läßt, daß in den Fibrillen in regelmäßigen Abständen Aminosäurebrücken vorkommen, die durch Trypsin oder Chymotrypsin gespalten werden.

Linsenkapsel und Linsensubstanz:

Das gehäufte Auftreten von Kapselrissen ließ schon rein klinisch darauf schließen, daß hier wohl eine Fermentwirkung stattfinden müßte. In vitro zeigt sich auch eine teilweise völlige Auflösung der Kapsel (Clement 1958, Pirie 1951). Daß mikroskopisch bis jetzt noch kein deutlicher Unterschied zwischen mit dem Enzym behandelten und normalen Linsen feststellbar war, kann dadurch erklärt werden, daß die durch das Enzym eingetretene Auflockerung der Kapsel durch die Austrocknungs- und Schrumpfungsprozesse bei der Herstellung von histologischen Schnitten nicht mehr nachweisbar ist (Ley und Mitarbeiter 1960, Walser 1960). Mißt man jedoch die Widerstandskraft einer mit dem Enzym behandelten Linse gegenüber Zug, wie es Walser (1960) gemacht hat, so zeigt sich eine deutliche Abnahme der Festigkeit. Nach einer Einwirkungsdauer von 10 Minuten bei einer Konzentration von 1:5000 sank die Widerstandskraft auf 50% der Norm.

Die Freisetzung von Aminosäuren aus Homogenaten von Linsensubstanz, die Salmony (1959) nachwies, spielt in der Praxis keine so entscheidende Rolle, da ja doch die Totalextraktion der Linse angestrebt wird.

Iris:

Auch die Eiweißkörper der Iris werden durch Trypsin und Chymotrypsin angegriffen (Hähnel 1960, Thomann 1960). Die Färbung des Kammerwassers, die Fuchs (1959) nach der enzymatischen Zonulolyse sah, ist wahrscheinlich auf gelöstes Irispigment zurück-

zuführen, so daß man annehmen muß, daß auch dieses einem proteolytischen Abbau unterliegt.

Glaskörper:

Auf die Zerstörung der Glaskörpergrenzmembran und ihre Bedeutung für die Entstehung von Glaskörperhernien wurde schon hingewiesen. Daneben kann aber auch die eigentliche Trockensubstanz des Glaskörpers durch die Fermente abgebaut werden (Hähnel 1960). Dafür, daß dieses nicht obligatorisch der Fall sein muß, hat Flom (1960) ein Beispiel. Er verwandte trotz einer vor der Operation diagnostizierten Glaskörperhernie mit zerstörter Grenzmembran das Enzym, ohne daß später pathologische Veränderungen im Glaskörper auftraten.

Retina:

Normalerweise ist bei erhaltenem Glaskörper kaum die Gefahr vorhanden, daß das Enzym die Netzhaut erreicht. Sollte trotzdem einmal der Fall eintreten, so kann nach Untersuchungen von Radnóti und Pajor (1960) und Mitteilungen von Nover (1959) die Retina einer Andauung unterliegen. Es treten dann graue Herde und vereinzelt Blutungen auf, histologisch ist der ursprüngliche Aufbau nicht mehr zu erkennen. Die Veränderungen heilen schließlich mit Narbenbildung und Pigmentierung ab.

Auswirkung der enzymatischen Zonulolyse auf die Wundheilung:

Wenn Alpha-Chymotrypsin in mehr oder minder starkem Maße alle Augengewebe angreifen kann, so ist es verständlich, wenn es auch einen Einfluß auf die Wundheilung ausübt (Weekers und Mitarbeiter 1958, Landolt und Heinzen 1959, Rohrschneider und Friedrich 1960 u.a.). So berichten Landolt und Heinzen von 2 Fällen, die am 5. bzw. 11. Tag post operationem ad exitum kamen. Die pathologisch-anatomische Untersuchung der Bulbi zeigte eine deutliche Störung der Wundheilung im Bereich des Hornhautstromas. Die Wundränder klafften teilweise, und es fehlte eine nennenswerte leukozytäre und fibrozytäre Reaktion im umgebenden Gewebe.

Bedrossian (1959) stellte Tierversuche an. Er setzte penetrierende Hornhautschnitte von 8 mm Länge und eröffnete damit die Vorderkammer. Nach Gabe von 0,1 ccm einer 0,2% Heparinlösung wurden die Versuchsaugen 30 Minuten lang einer Enzymkonzentration von 1:5000 ausgesetzt. Anschließend wurden noch 0,2 ccm Alpha-Chymotrypsin-Lösung der gleichen Konzentration in die Vorderkammer injiziert und die Wunden mit 3 Nähten versorgt. Die Fäden wurden 7 Tage nach der Operation entfernt. 14 Tage post operati-

onem wurden die Tiere getötet. Man präparierte einen Hornhautstreifen, der den Schnitt und 5 mm umliegendes Gewebe enthielt. 4 mm von der Schnittfläche entfernt wurde auf beiden Seiten ein Faden angebracht, von denen der eine fixiert und der andere über eine Rolle mit einer Waagschale verbunden wurde. Die Waagschale wurde dann solange belastet, bis die Inzisionslinie riß. Dabei zeigte sich kein statistisch manifester Unterschied zwischen Test- und Kontrollaugen. Man benötigte zur Sprengung der Narbe:

Kontrollauge 240 g,

Testauge 245 g (Durchschnittswerte).

Auch die histologische Untersuchung konnte keinen Nachweis für eine Auswirkung auf die Wundheilung erbringen. Nach seinen Ergebnissen kommt Bedrossian zu dem Schluß, daß Alpha-Chymotrypsin zumindest 14 Tage post operationem bei Kaninchen keinen Einfluß auf die Wundheilung mehr erkennen läßt.

Trotz dieser Feststellung schien uns die Auswirkung von Alpha-Chymotrypsin auf die Wundheilung noch nicht befriedigend geklärt, war doch gerade der Einfluß in den ersten Tagen nach der Operation nicht geprüft worden. Ein negativer Ausfall der Untersuchungen in den späteren Tagen beweist noch nicht die Unschädlichkeit des Präparates überhaupt, unterliegt es doch wie alle Fermente in vivo einem natürlichen Abbau durch spezifische Faktoren, in diesem Fall durch das Antichymotrypsinsystem, so daß tatsächlich vorhandene Veränderungen im Laufe der Zeit ausheilen könnten. Hinzu kommt beim Auge noch der dauernd stattfindende Abfluß und Ersatz durch neu gebildetes Kammerwasser.

Da nun die Wundverhältnisse in der Kataraktchirurgie für das Auftreten von postoperativen Komplikationen eine große Rolle spielen, haben wir noch einmal Tierexperimente unter besonderer Berücksichtigung der Wundheilung in den ersten Tagen post operationem unternommen.

Bevor diese näher erläutert werden, scheint eine kurze Darstellung der normalen Wundheilung wünschenswert.

Wundheilung unter besonderer Berücksichtigung der Heilung von penetrierenden Hornhautschnitten

Entsprechend der großen Bedeutung, die der Wundheilung in der Medizin zukommt, sind zahlreiche Untersuchungen vorgenommen worden. Obwohl noch keineswegs alle Fragen, die in diesem Zusammenhang auftauchen, geklärt sind, scheinen doch einige Hauptproble-

me gelöst zu sein. Im allgemeinen teilt man heute die Wundheilung in zwei verschiedene Phasen ein: 1. in eine Substrat-Phase während der ersten 5 Tage nach einer Operation oder Verletzung und 2. in eine Kollagen-Phase vom 5. Tag bis zur kompletten Heilung (Dunphy und Udupa 1955). Die frühere Einteilung in 3 Phasen, 1. in eine reaktionslose Phase während der ersten 3-5 Tage, 2. in eine Fibroblasten-Phase und 3. in eine Phase der Narbenbildung, beruhte auf der Vorstellung, daß in den ersten Tagen nach einer Verletzung noch keine Gewebsreaktion abläuft und die Wunde nur durch ein lockeres Fibringerüst zusammengehalten wird (Dunnington und Regan 1952). Histochemische Untersuchungen zeigten dann, daß diese Ansicht zu Unrecht besteht. So konnte Weimar (1957) nachweisen, daß die Zufuhr von Natriumsalzylat oder einem Trypsinhemmer der Sojabohne in der 2. Stunde p.op. die Invasion der polymorphnuklearen Zellen deutlich hemmt. Danach muß man annehmen, daß in den ersten Stunden p.op. wenigstens schon die Grundlagen für die zukünftige Heilung gelegt werden, wenn auch noch kein Gewebszuwachs zu verzeichnen ist. Nach Weimar läuft die Heilung folgendermaßen ab: Aus den verletzten Zellen wird eine chemotaktische Substanz frei, wahrscheinlich ein Polypeptid, die die Invasion von polymorphnuklearen Leukozyten hervorruft. Es ist bis jetzt noch nie gelungen, mit Fett- oder Kohlehydratabbauprodukten eine Zellreaktion auszulösen. Neben den Leukozyten, die wohl im wesentlichen für die Sekretion von proteolytischen Enzymen verantwortlich sind, finden sich auch Lymphozyten, Makrophagen und Fibroblasten im Wundgebiet ein. Die Einwanderung der Zellen beginnt etwa 5 Stunden nach einer Verletzung oder Operation, erreicht während der 24.-36. Stunde ein Maximum und kehrt dann allmählich wieder zur Norm zurück (6. Tag). Daneben sollen aber auch Zellen durch Umwandlung am Orte der Verletzung entstehen (Pau 1956). Allerdings sind in den ersten Tagen p.op. nur Leukozyten und Makrophagen nachweisbar, während Fibroblasten erst ab dem 3. Tag auftreten (Dunnington 1957). Während man im allgemeinen der Ansicht ist, daß die Fibroblasten in das Wundgebiet einwandern, glaubt Weimar (1957), daß in der Cornea z.B. die Fibroblasten zuerst durch Transformation von Stromazellen in der Nähe der Verletzung entstehen und später durch Umwandlung von eindringenden Monozyten.

Obwohl die oben beschriebenen Zellreaktionen eine wichtige Grundlage der Heilung legen, wird eine zunehmende Festigkeit

des Wundschlusses erst mit der Ausbildung von Kollagen erreicht. Die ersten Kollagenfasern lassen sich 5-6 Tage nach der Operation nachweisen. Ihre Entstehung ist noch nicht völlig geklärt. Im allgemeinen nimmt man ein Zusammenwirken von intra- und extrazellulären Substanzen an (Dunnington 1957). Die Reaktion soll zwischen Fibrillen, die entlang der Zellmembran liegen, und Material aus der Grundsubstanz ablaufen.

Die Grundsubstanz kann zwar in den einzelnen Körperorganen in ihrer Zusammensetzung etwas variieren, besteht jedoch hauptsächlich aus Mucopolysacchariden und Mucoproteinkomplexen. Sie ist eine optisch homogene Substanz, die aus dem Sol- in den Gelzustand übergehen kann. Ihre Konsistenz ändert sich mit dem Alter und dem jeweiligen Aktivitätsgrad. Entscheidend für diese Wandlungsfähigkeit sind die Polysaccharide.

Identisch mit der Grundsubstanz ist die Zementsubstanz, ein Protein-Carbohydratkomplex. Sie verbindet die mikroskopisch sichtbaren Fasern untereinander. Über die Herkunft der Grundsubstanz existieren im wesentlichen zwei Meinungen (Dunnington 1957). Sie soll entweder von den Mastzellen oder aber von den Fibroblasten sezerniert werden.

Dunphy und Udupa (1955) beobachteten während der ersten Tage nach einer Verletzung ein starkes Ansteigen des Mucopolysaccharidgehaltes der Grundsubstanz, wobei ein Maximum am 5.-6. Tag auftrat, zur gleichen Zeit also, wo auch Kollagen nachweisbar wird. Möglicherweise ist dieses der Bestandteil, den die Grundsubstanz zur Bildung von Kollagen liefert. Die Kollagenfasern setzen sich aus einer Proteinkomponente, die vielleicht von den Fibroblasten gebildet wird und verschiedene Zwischenstufen durchläuft, und einer Carbohydratkomponente, die entweder aus den Mastzellen oder aus Verbindungsgewebszellen stammen soll, zusammen.

Heilung von Hornhautschnitten:

Auffällig ist, daß ein Heilungsfortschritt von außen nach innen zu verzeichnen ist (Dunnington 1956, 1957, 1958, D. und Regan 1952, Christensen 1958). Aus Untersuchungen weiß man, daß das Kammerwasser keine gute Nährsubstanz darstellt. Möglicherweise spielt hierbei sein geringer Eiweißgehalt eine Rolle. Zellen in ihm zeigen weder eine Ausbreitung noch eine Mitose (Kornblueth und Tenenbaum 1956). So wäre es möglich, daß es auch auf die Regeneration der hinteren Korneaschichten hemmend

wirkt (Christensen 1958, Dunnington 1958).

3-10 Minuten nach einer Verletzung wird an den Wundrändern ein lockeres Fibringerüst ausgeschieden, das in den ersten Tagen für den Wundschluß verantwortlich ist (Mc Donald 1957, Christensen 1958, Dunnington und Regan 1952). Daneben spielt auch das Ödem der Kornealamellen eine Rolle, das durch Aufsaugen von Kammerwasser entsteht (Dunnington 1956).

Epithel:

Ranvier entdeckte schon 1896, daß für die Deckung eines Epitheldefektes die Ausbreitung der angrenzenden Epithelzellen wesentlich ist. Sie beginnt ungefähr eine Stunde nach der Verletzung und wird später durch Mitose unterstützt. Das Epithel dringt dann auch zapfenförmig in den Stromaspalt vor, wird jedoch mit zunehmender Stromaproliferation zurückgedrängt.

Die Bowmansche Membran besitzt keine Regenerationsfähigkeit. Ihre Schnittländer rollen sich ein und ermöglichen dadurch einen Kontakt zwischen Epithel und Stroma. Experimentell ließ sich nachweisen, daß das Epithel einen stimulierenden Einfluß auf die Proliferation von Fibroblasten ausübt (Dunnington 1958).

Stroma:

Die Regeneration des Stromas spielt gerade bei Korneaschnitten eine wesentliche Rolle für die Wiederherstellung der normalen Gewebefestigkeit, liegen doch in ihm die Bestandteile, die für eine feste Narbenbildung entscheidend sind. Den wichtigsten Faktor stellen die Kollagenfasern dar.

Außer der entzündlichen Zellreaktion, die in einer Einwanderung von Leukozyten, Lymphozyten, Makrophagen und Fibroblasten besteht, hat die Änderung der Grundsubstanz eine große Bedeutung. Dunnington und Smelser (1958) konnten bei Gabe von radioaktivem S 35 nachweisen, daß als erste Reaktion in der Grundsubstanz der Cornea die Synthese von schwefelsäurehaltigen Mucopolysacchariden stattfindet. Sie tritt in einem schmalen Bezirk entlang des Wundrandes auf. Als charakteristisches Mucopolysaccharid enthält die Cornea ein Keratosulfat, das nur hier vorkommt, außerdem noch Chondroitin und Chondroitinsulfat. Auf den Gehalt an Polysacchariden wird auch die Metachromasie zurückgeführt, die die Hornhaut besonders deutlich zeigt. Metachromasie ist auch im Gewebe von Sklera und am Limbus nachweisbar, jedoch in einem sehr viel geringeren Maße. Setzt man in der Cornea einen Schnitt, so verschwindet die Metachromasie entlang der Wundfläche. Als Er-

klärung wird das Hornhautödem angegeben, das mit einer Verminderung des spezifischen Korneamucopolysaccharidgehaltes ohne tatsächliche Abnahme des Gesamt-mucopolysaccharidgehaltes einhergehen soll. Damit ließe sich die Ametachromasie unmittelbar nach der Verletzung erklären, unklar ist dann aber, warum die Färbereigenschaft nicht zusammen mit den spezifischen Mucopolysacchariden wiederkehrt, sondern erst einige Zeit später.

Zum Nachweis der Metachromasie verwendet man meistens die Färbung mit Toluidin-Blau. Die Angaben über das erste Wiederauftreten der Metachromasie bei reinen Hornhautschnitten schwanken stark. So gibt Dunnington (1957) Werte von 24 Stunden und 2 bis 12 Tagen an. Nach seiner Meinung beruht die große Variationsbreite auf einer individuell verschiedenen Auslegung der Färbetechnik, außerdem scheint auch noch der Versuchsort eine Rolle zu spielen. Im allgemeinen findet sich die Metachromasie in der Nähe der Blutgefäße zuerst, auch dort, wo die Fibroblasten eine erhöhte Aktivität zeigen. So sah Smelser 24 Stunden post operationem bei Hornhautschnitten ein dreieckiges, ametachromatisches Feld, dessen Basis gegen die Descemetische Membran gerichtet war. Erst 6-7 Tage später trat an den Schnittflächen eine deutliche Metachromasie wieder auf, die sich von vorn nach hinten ausbreitete und schließlich das dreieckige Feld ganz ausfüllte. Während nach 2 Wochen die Metachromasie im Wundbereich stärker ausgeprägt ist als im normalen Korneagewebe, nimmt sie mit fortschreitender Heilung ab, so daß die Narbe nachher etwas weniger Metachromasie zeigt als das umliegende, normale Gewebe.

3-4 Tage post operationem lassen sich erstmals Fibroblasten im Wundgebiet nachweisen. Bei Silberimprägnation erkennt man zu dieser Zeit einige Retikulumfasern, deren Zahl im Laufe der nächsten Tage zunimmt. Im vorderen Anteil des Schnittes erscheinen sie am 5. Tag. In ihrer Nähe finden sich reichlich Fibroblasten und große, mononukleare Zellen. Am 7. Tag füllen sie die ganze Schnittfläche aus.

Die Tatsache, daß Metachromasie, Fibroblasten und Retikulumfasern in demselben Bereich auftreten, wo man ab dem 6.-7. Tag auch Kollagenfasern mit der van Gieson-Färbung nachweisen kann, scheint ein Beweis für die Theorie zu sein, daß zwischen diesen Gewebsbestandteilen ein enger Zusammenhang besteht. Die Metachromasie wäre danach ein Ausdruck für die Aktivierung der Grundsubstanz, vielleicht durch die Mucopolysaccharide verursacht, die

die Grundsubstanz zur Kollagenbildung liefert. Daß die Fibroblasten der andere wichtige Partner bei der Kollagenentstehung sind, wurde oben schon erläutert. Für die von manchen Autoren vertretene Meinung, daß die Retikulumfasern Vorläufer von Kollagenfasern sind, spricht die Abnahme der Faserzahl bei fortschreitender Ausbildung von Kollagen.

Wie auch die anderen Bestandteile der Wundheilung finden sich die Kollagenfasern zuerst im vorderen Anteil der Wunde und dehnen sich dann erst allmählich nach hinten aus. Im subkonjunktiven Gewebe lassen sich schon am 5. Tag p.op. vereinzelt Kollagenfasern nachweisen, während sie bei reinen Hornhautschnitten nicht vor dem 7. Tag auftreten. Ihr Reifegrad läßt sich aus der charakteristischen Färbung nach van Gieson bestimmen. So färben sich ganz junge Fasern gelb, ab dem 10.-11. Tag erfolgt dann im vorderen Wundbereich der Umschlag nach blaß-rosa, der nach 2-3 Wochen vollständig ist; in den weiter hinten gelegenen Gebieten zeigt das Kollagen zu dieser Zeit noch eine Gelbfärbung, die hier erst 4 Wochen post operationem der roten Farbe Platz macht. Sogar nach einigen Monaten hat das Kollagen noch nicht den gleichen Reifegrad wie in normalem Gewebe erreicht. Außer durch die verschiedene Färbbarkeit kann man das auch durch Prüfung der Gewebsfestigkeit nachweisen. Entscheidend hierfür ist der Gehalt an Kollagen, daneben spielt aber auch noch die Zementsubstanz eine Rolle.

Gliedman und Karlson (1955) unternahmen dazu eingehende Untersuchungen. Sie fanden unmittelbar nach Anlegen von Hornhautschnitten, die mit Nähten versorgt wurden, 6,1% der Festigkeit von normalem Gewebe. In den ersten 6 Tagen ließ sich nur ein Zuwachs auf 9,9% verzeichnen. Mit dem Auftreten von Kollagen ab dem 7. Tag nahm die Gewebsfestigkeit dann am 14. Tag bis auf 34% der Norm zu. Danach war eine fortschreitende Heilung erkennbar, so daß die Festigkeit am 56. Tag 41% betrug, nach 6 Monaten allerdings auch noch nicht die von normalem Gewebe erreicht hatte, sondern erst 62% davon, ebenfalls ein Ausdruck für die noch relativ große Unreife der Fasern.

Endothel:

Die Endothelregeneration setzt erst einige Tage nach der Verletzung ein. Die Descemetische Membran zieht sich an den Schnittflächen zurück und zeigt keine eigene Regenerationstendenz (Mc Donald 1957). Wahrscheinlich wird der Defekt durch Mitose der

Endothelzellen und Proliferation von Fibroblasten gedeckt (Dunnington 1958, Chi und Mitarbeiter 1960). Nach einer Woche ist im allgemeinen das Endothel regeneriert.

Störung der Wundheilung:

Eine Störung der Heilung wird in erster Linie durch Substanzen hervorgerufen, die die Zusammensetzung der Grundsubstanz beeinflussen oder aber die Proliferation der Fibroblasten hemmen wie z.B. das Heparin (Bick 1949). So liegen für das Cortison und seine Abkömmlinge zahlreiche Untersuchungen vor (Ashton und Cook 1951, Palmerton 1955, Lieb und Mitarbeiter 1959 u.a.).

Bei einem Hornhautschnitt kann ein mangelnder Wundschluß von einem Klaffen der Wunde mit umgebendem Ödem über eine Ruptur mit Zerstörung der Kapillaren und daraus resultierendem Hyphema bis zur Ruptur mit Irisprolaps reichen (Dunnington 1956).

Eigene tierexperimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der cornealen Wundheilung durch Alpha-Chymotrypsin

A) Methodik:

Als Versuchstiere wurden 22 graue Chinchilla-Kaninchen verwendet. In Allgemeinnarkose wurde zur Prüfung der Wundheilung mit dem Keratom ein Hornhautschnitt von 6 mm Breite ungefähr 2 mm innerhalb vom Limbus angelegt. Bei dieser Schnittführung soll die Gefahr eines Irisprolapses herabgesetzt sein. Als Narkotikum wurde Eunarkon verwandt.

Jeweils ein Auge, im allgemeinen das linke, wurde als Versuchsauge mit dem Präparat behandelt, während das andere zur Kontrolle diente. Als Präparat kam das von der Firma W. Hasenclever, Bonn, freundlicherweise zur Verfügung gestellte Alpha-Chymotrypsin "Quimotrase" zur Anwendung. Die Enzymlösung wurde jeweils vor Gebrauch frisch durch Auflösung der Kristalle in physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. Wir verwendeten eine Konzentration von 1:5000 und erwärmten die Enzymlösung im Wasserbad auf 37° C, da sie dann ihre größte Wirkung entfalten soll.

Die Vorderkammer des Versuchsauges wurde durch den angelegten Hornhautschnitt mit einer Amsler-Kanüle mit 5 cm der oben be-

schriebenen Alpha-Chymotrypsinlösung gespült. Die Vorderkammer des anderen Auges wurde zur Kontrolle in derselben Weise mit 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung behandelt. Anschließend wurden die Testaugen mit physiologischer Kochsalzlösung ausgespült, um Enzymreste zu entfernen. Die Wundränder wurden gut adaptiert, da auf das Anlegen von Nähten verzichtet wurde.

Die Kaninchen wurden in Einzelboxen gesetzt, um eine Verletzung untereinander auszuschalten. Alle Augen wurden einer täglichen Kontrolle unterzogen.

Nach Ablauf von 12, 24, 48 Stunden und nach 3, 5, 7, 10, 14 und 16 Tagen post operationem wurde der Widerstand der Wunden gegenüber Druck von außen geprüft.

Für die Prüfung der Wundheilung bieten sich verschiedene Methoden an, die u.a. bei den Untersuchungen über den Einfluß von Steroiden auf die Wundheilung diskutiert worden sind (Lieb und Mitarbeiter 1959). So kann man die Wunde unter Zug setzen, indem man an beiden Seiten Fäden anbringt, von denen der eine fixiert und der andere über eine Rolle durch Anbringen von Gewichten belastet wird. Es ist auch möglich, in die Vorderkammer eine Flüssigkeit zu injizieren und so die Wunde von innen zu sprengen. Allerdings schienen uns diese Versuchsanordnungen nicht den Bedingungen zu entsprechen, die unter normalen Umständen zu einer Ruptur der Wunde führen.

Mehr der Wirklichkeit angepaßt, ist die von Lieb und Mitarbeitern (1959) beschriebene Methode. Sie beruht auf dem Prinzip der Anwendung eines Druckes von außen, der ja auch in der Praxis, besonders in der Ophthalmologie, eine große Rolle bei Wundrupturen spielt, sei es, daß der Patient sich durch eine ungeschickte Bewegung stößt oder aus Versehen die verletzte Stelle reibt, manchmal reicht sogar ein festes Zusammenkneifen der Lider oder ein Anspannen der äußeren Augenmuskeln aus, um den Erfolg der Operation zunichte zu machen.

So entschlossen wir uns, die von Lieb und Mitarbeitern angegebene Versuchsanordnung zu übernehmen.

Versuchsanordnung:

Man benötigt dazu eine 10 ccm Spritze als druckausübendes Instrument, eine CO₂-Bombe zur Lieferung des erforderlichen Druckes und Manometer für die genaue Ablesung der Meßwerte.

Die Spritze wird mit der Fußplatte des Kolbens auf das Auge

aufgesetzt, wobei der Zylinder als Griff dient. Da die Fußplatte größer als der Hornhautdurchmesser ist, muß sie durch eine Plastikkappe, die der Hornhautkrümmung entspricht, so angepaßt werden, daß die Druckfläche immer wenigstens 2 mm von der Schnittlinie entfernt bleibt. Die CO_2 -Bombe ist über ein Einwegventil einerseits mit der Spritze und andererseits mit den Manometern luftdicht verbunden. Als Verbindungsstücke dienen dicke Gummischläuche. Wir verwandten für unsere Versuche drei Manometer, von 0-2,5 kg, 0-4 kg und 0-16 kg. Die Manometer sind über ein T-förmiges Metallstück parallel geschaltet. Die Zuleitung zu den einzelnen Manometern ist mit einem Hahn versehen, so daß sie bei Überschreitung ihrer oberen Meßgrenze einzeln abgeschaltet werden können. Wesentlich ist auch hier eine luftdichte Abdichtung der einzelnen Teile untereinander (siehe Abbildung 1).

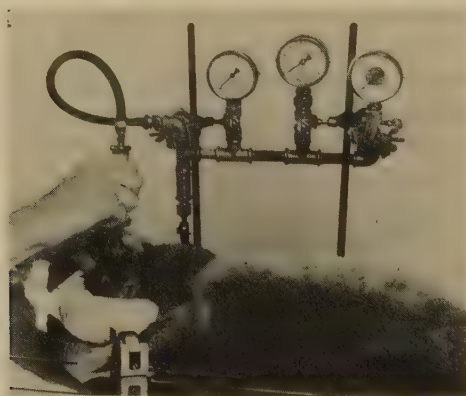


Abbildung 1:

Versuchsanordnung zur Messung des Widerstandes von Hornhautwunden gegenüber Druck von außen.

B) Tierversuche:

Die Wundsprengeversuche wurden in Allgemeinnarkose ausgeführt. Der Kopf des Kaninchens lag auf einem Gummiring, um eine feste Unterlage zu gewährleisten und um zu vermeiden, daß das andere Auge bei Druck auf das Versuchsauge auf eine unnachgiebige Unterlage gepreßt wird. Das Auge selbst wurde fixiert, da sonst

bei höheren Drucken leicht ein Abrutschen des Kolbens zu beobachten war. Die Nickhaut wurde durch eine Klemme zurückgehalten.

Aus der CO₂-Bombe wurde soviel Druck entnommen, bis die Wunde platzte und Kammerwasser austrat. Nach Beendigung der Versuche wurden die Kaninchen getötet.

5 und 16 Tage p.op. wurde je ein Kaninchen ohne vorherige Sprengung der Wunden getötet; die Augen wurden dann histologisch untersucht.

C) Versuchsergebnisse:

Die bei der Messung der Wundresistenz gegenüber Druck erhaltenen Ergebnisse zeigt Tabelle 1.

Zeit nach der Opera- tion	linkes Auge 5 ccm Quimo- trase 1:5000	rechtes Auge 5 ccm physio- log. Kochsalzlg.
	500 Gramm	1000 Gramm
12 Stunden	600	1100
	600	1200
24 Stunden	650	1250
	750	1300
	750	1350
	780	1400
	950	1450
48 Stunden	1000	1500
	2000 (x)	1450
	1050	1600
3 Tage	1150	1700
	1250	1750
5 Tage	1300	1800
	1350	1850
	1500	1900
7 Tage	1600	2050
10 Tage	2050	2450
14 Tage	3100	3090
16 Tage	4000	4000
(x) Schnitt war nur 3 mm breit.		

Tabelle 1

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, zeigte sich bei der Messung des Widerstandes gegenüber Druck ein deutlicher Unterschied zwischen den mit Alpha-Chymotrypsin und den mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Augen (Abbildung 2). 12 Stunden nach der Operation waren die Testaugen fast doppelt so empfindlich gegenüber Druck wie die Kontrollaugen. Auch nach 24 Stunden änderte sich das Verhältnis nicht wesentlich. 2 Tage post operationem hatte die Heilung der mit dem Enzym behandelten Augen dann solche Fortschritte gemacht, daß sie nur noch ungefähr um $\frac{1}{3}$ hinter den Kontrollaugen zurückblieb, gemessen an dem zur Wundsprennung benötigten Druck. Die Messung am 3. Tag brachte annähernd das gleiche Ergebnis. 5 Tage p.op. betrug die Heilungsverzögerung noch 28%, am 7. Tag 21,55%, und am 10. Tag war sie schließlich auf 16,32% gesunken. Zwischen dem 10. und 14. Tag fand keine Messung statt, am 14. und 16. Tag nach Anlegung der Hornhautschnitte konnte dann kein Unterschied der Wunden gegenüber Druck mehr nachgewiesen werden.

Die Abnahme der Heilungsverzögerung in Prozenten, die an Hand der Durchschnittswerte der Test- und Kontrollaugen errechnet wurden, zeigt die Abbildung 3.

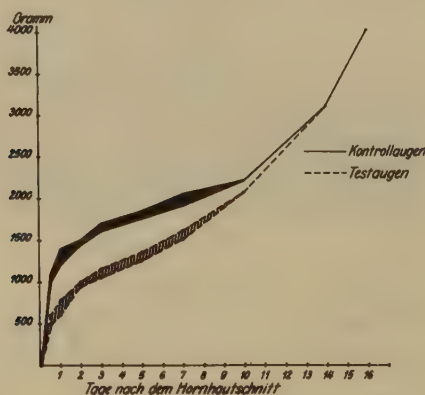


Abbildung 2:

Verzögerung der Wundheilung durch Alpha-Chymotrypsin im Vergleich zu Kontrollaugen (Sammelkurve von 19 Versuchstieren). Gemessen wurde der zur Hornhautwundsprennung benötigte Druck von außen in Gramm.

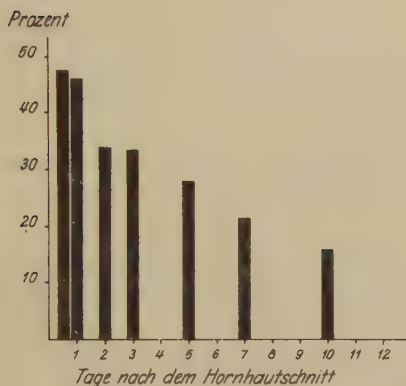


Abbildung 3:

Abnahme der durch Alpha-Chymotrypsin verursachten Heilungsverzögerung in Prozenten, errechnet an Hand der Durchschnittswerte der Test- und Kontrollaugen.

Makroskopisch fiel auf, daß von den 22 Testaugen 6 (27,27%) eine leichtere Hornhauttrübung aufwiesen, während diese Erscheinung bei den 22 Kontrollaugen nur einmal (4,5%) beobachtet wurde. Die Hornhauttrübungen stellten sich im allgemeinen 24-48 Stunden nach der Operation ein, bei einem Tier brauchten sie 4 Tage bis zur vollen Ausprägung und blieben dann während der Beobachtungszeit relativ konstant erhalten. Auch bei den anderen Tieren, die bis zu 14 Tagen beobachtet wurden, war keine wesentliche Abnahme der Trübungen erkennbar.

Sonst ließ sich makroskopisch kein Unterschied in der Heilung der Wunden feststellen, insbesondere kein Klaffen der Wundränder.

Die Linse befand sich bei allen Tieren, auch bei den mit Alpha-Chymotrypsin behandelten, stets an normaler Stelle und zeigte zumindest keine abnorme Beweglichkeit, was die bekannte Erfahrung bestätigt, daß eine Konzentration von 1:5000 des Enzyms bei Kaninchen kein spontanes Lösen der Zonulafasern bewirkt.

Histologisch war 5 und 16 Tage nach dem Hornhautschnitt kein deutlicher Unterschied in der Wundheilung feststellbar. Für die Herstellung der Schnitte wurden die Augen ohne vorherige Sprengung der Wunden enukleiert und in Formalin fixiert. Gefärbt wur-

den sie mit Hämatoxylin-Eosin. Es ist möglich, daß die Veränderungen, die das Enzym bewirkt, histologisch so gering sind, daß man sie nur zu einem noch früheren Zeitpunkt und mit spezielleren Färbemethoden erkennen kann.

Statistische Analyse:

Ausgehend von den Versuchsergebnissen der ersten drei Tage, wurden Ausgleichskurven für die Werte der Test- und Kontrollaugen errechnet.

1. An Stelle der abgelesenen Druckwerte wurden für die Rechnung die Logarithmen zur Basis 10 verwendet, um Fehler in der Ablesegenauigkeit auszugleichen.

2. Es wurde angenommen, daß man die Abhängigkeit der Druckwerte von der Zeit als Gleichung 2. Grades darstellen kann.

Folglich war eine Gleichung der Form

$$y = a + bx + cx^2$$

zu errechnen, wobei a, b und c die unbekannten Koeffizienten waren.

3. Als Ausgleichskurven ergaben sich unter diesen Voraussetzungen für die Kontrollaugen

$$y = 2,9766 + 0,14628x - 0,02234x^2$$

und für die Testaugen

$$y = 2,6722 + 0,19400x - 0,02310x^2.$$

4. Für die Auswertung sämtlicher erhaltenen Druckwerte wurde weiterhin ein Zeichentest verwendet. Man betrachtet bei allen 19 Wertepaaren die Differenz Druck bei Kontrollauge minus Druck bei Testauge, wobei im wesentlichen nur das Vorzeichen der Differenz ausschlaggebend ist.

Wenn Alpha-Chymotrypsin keinen Einfluß auf die Hornhautwundheilung ausüben würde, müßte das Vorzeichen etwa gleich oft positiv und negativ sein. Da im vorliegenden Falle aber bei 18 von Null verschiedenen Differenzen nur eine negativ ist, erscheint es statistisch gesichert, daß Alpha-Chymotrypsin einen hemmenden Einfluß auf die Hornhautwundheilung ausübt.

Diskussion der Versuchsergebnisse

Die ausgeführten Tierexperimente zeigen einen deutlichen Einfluß von Alpha-Chymotrypsin auf die Hornhautwundheilung. Die kontinuierliche Beobachtung und Prüfung der Hornhautwunden gegenüber Druck von außen gerade in der ersten Phase des Heilungsablaufes geben einen Hinweis auf eine Verzögerung der Wundheilung durch das Enzym, den man nicht übersehen kann.

1. Es besteht ein signifikanter Unterschied in der Wundheilungstendenz zwischen den mit Alpha-Chymotrypsin behandelten Augen und den Kontrollaugen. Die Testaugen lassen eine deutliche Verzögerung der Wundheilung erkennen.
2. Die Hemmung der Wundheilung bei den Testaugen macht sich besonders in dem ersten Abschnitt der Heilungsphase bemerkbar, nämlich zwischen dem 1. bis ungefähr zum 7. Tag nach Anlegung der Hornhautschnitte, was auch eindeutig aus der Abbildung 3 hervorgeht.
3. So betrug die Verzögerung der Wundheilung bei den mit dem Enzym behandelten Augen am ersten Tag nahezu 50%, d.h., die Hornhautschnitte bei den Testaugen konnten schon bei Anwendung der Hälfte des bei den Kontrollaugen benötigten Druckes gesprengt werden. Waren bei den Kontrollaugen ungefähr 1300g zur Wundsprengung notwendig, so genügten bei den Testaugen 700g.

Auch in den folgenden Tagen nahm die Heilungsverzögerung nur langsam ab, so daß sie am 7. Tag noch immer rund 21% betrug.

4. Ab dem 10. Tag ließ sich keine wesentliche Hemmung der Wundheilung durch Alpha-Chymotrypsin mehr nachweisen. Diese Tatsache findet auch in der Literatur ihre Bestätigung, so z.B. in der Arbeit von Bedrossian (1959).

Seiner Schlußfolgerung, daß das Enzym überhaupt keinen Einfluß auf die Wundheilung von Hornhautschnitten ausübt, können wir uns nach unseren Tierversuchen allerdings nicht anschließen. Bei den Ergebnissen, zu denen Bedrossian gelangt, muß man als sehr wesentliche Einschränkung berücksichtigen, daß er 1. die Auswirkung von Alpha-Chymotrypsin auf die Wundheilung physikalisch nur 14 Tage nach Anlegung eines Hornhautschnittes untersucht hat, und daß er 2. eine Versuchsanordnung verwandte, die vielleicht nicht ganz physiologisch ist. So

prüfte er die Festigkeit der Hornhautschnitte durch seitlichen Zug, der in der Praxis bei Wundrupturen kaum eine Rolle spielen dürfte. Die von uns gewählte Methode, die erstmals von Lieb und Mitarbeitern (1959) angegeben wurde, nämlich einen Druck von außen auf das Auge einwirken zu lassen, ähnelt wesentlich mehr den Ursachen, die in der Klinik zu einer Wundsprengrung führen.

So erscheint es berechtigt, die bei unseren Versuchen gefundenen Ergebnisse auf die Praxis zu übertragen. Danach sind die unter Anwendung von Alpha-Chymotrypsin operierten Patienten in den ersten 5-7 Tagen ganz besonders gegenüber Druck von außen am operierten Auge empfindlich. In dieser Zeit ist größte Vorsicht beim Verbinden des Auges geboten. Hat der Patient die erste Woche post operationem in dieser Hinsicht komplikationslos überstanden, so braucht man wohl im allgemeinen nicht mehr mit der Gefahr einer Wundruptur zu rechnen.

Obwohl funktionell durch die Tierversuche eine Heilungsverzögerung durch Alpha-Chymotrypsin nachgewiesen werden konnte, fand sich bis jetzt pathologisch-anatomisch noch kein eindeutiger Beweis dafür.

Die Einflüsse, die Alpha-Chymotrypsin in den ersten 10 Tagen post operationem ausübt, können vorläufig nur durch Hypothesen zu erklären versucht werden. So ist es möglich, daß das Ferment den Fibrinpfropf, der sich unmittelbar nach der Verletzung bildet und für den primären Wundschluß sorgt, proteolytisch schädigt. Ob das Enzym auch die Entwicklung der Kollagenfasern hemmt, ist nicht bekannt, erscheint jedoch weniger wahrscheinlich, da sie erst ab dem 7. Tag auftreten, zu einem Zeitpunkt also, wo die Testaugen schon deutlich den Abstand im Heilungsfortschritt gegenüber den Kontrollaugen aufgeholt haben. Auch die Tatsache, daß nach 14 Tagen überhaupt kein Unterschied in der Festigkeit der Hornhautschnitte mehr feststellbar ist, spricht dagegen, da die Kollagenfasern einen wesentlichen Faktor für die Festigkeit des Narbengewebes darstellen und eine mangelhafte Ausbildung sich auch noch 14 Tage post operationem nachweisen lassen müßte.

Auf Grund dieser Ergebnisse drängt sich eigentlich die Vorstellung auf, daß Alpha-Chymotrypsin in die Vorgänge der Substrat-Phase eingreift. Damit steht auch die bisher erschienene Literatur im Einklang, die für die späteren Tage der Wundheilung weder histologisch noch durch Widerstandsmessungen Andeutungen

bringt, die für eine Auswirkung des Enzyms in der Kollagen-Phase der Heilung sprechen.

Wegen der klinischen Beobachtungen, daß eventuell auch die anderen Augengewebe neben den Zonulafasern durch Alpha-Chymotrypsin angegriffen werden könnten, schienen gewisse Vorsichtsmaßnahmen bei der Verwendung des Enzyms zur Zonulolyse ratsam. So wird das Anlegen von zusätzlichen Nähten (Fanta und Mitarbeiter 1959) oder die Spülung der Vorderkammer mit spezifischen Hemmern wie z.B. D.F.P. empfohlen. Die Gefahr von Komplikationen wird dadurch vielleicht geringer, ausschließen kann man sie aber nicht.

Gerade von der Spülung der Vorderkammer versprechen sich manche Autoren vielleicht mehr, als die Methode überhaupt zu leisten imstande ist. So wird zwar das Enzym, das sich in der Vorderkammer befindet, wahrscheinlich herausgespült, inwieweit aber auch die hintere Augenkammer von Fermentresten befreit wird, ist heute noch unklar. Das Auftreten von Glaskörperhernien trotz Spülung spricht eigentlich dafür, daß das Enzym länger als nur die 2-5 Minuten, die man es zur Zonulolyse unbehelligt im Auge läßt, auf die Gewebe einwirkt. In diesem Sinne muß man auch die von uns nachgewiesene Hemmung der Hornhautwundheilung durch Alpha-Chymotrypsin trotz Vorderkammerspülung deuten.

Solange also auch heute noch kein wirklich spezifisches Ferment zur Zonulolyse bekannt ist, sollte man weiterhin auf einer strengen Indikationsstellung bei intrakapsulären Linsenextraktionen bestehen. Ohne Zweifel hat Alpha-Chymotrypsin bei Patienten zwischen dem 20. und 65. Lebensjahr große Vorteile, die man auch mit der notwendigen Sorgfalt ausnutzen sollte. Es scheint aber gerade im Interesse des Präparates zu liegen, wenn man es nur bei besonderen Vorbedingungen anwendet und von ihm nichts Unmögliches verlangt. So ist es für die Kataraktchirurgie im Vindesalter ungeeignet, da es die Verbindungen zwischen Glaskörper und Linse nicht lösen kann. Auch bei senilen Katarakten ist es nicht indiziert, wenn man durch eine vorausgegangene Operation am anderen Auge schon weiß, daß sich die Zonulafasern leicht durchtrennen lassen. Hier würde der geringe Vorteil einer noch leichteren Extraktion in gar keinem Verhältnis zur Gefahr von Komplikationen stehen, da bei älteren Patienten die Heilung der Wunde durch eine schlechtere Durchblutung sowieso schon herabgesetzt sein kann.

Ausgesprochen kontraindiziert ist das Enzym bei Irisschlottern, das auf eine Subluxation der Linse hinweist, und Glaskörperhernien, die bis zur Linsenfläche reichen, da hier das Ferment die Zonulafasern nur teilweise angreifen kann und eine unterschiedliche Lösung der Linse zu ihrem Verschwinden in der Tiefe des Glaskörpers führen kann. Bei den Extraktionsversuchen würde die Gefahr von Glaskörperverlust bestehen, damit aber ein Sekundär-Glaukom oder Visusherabsetzung drohen (Thorpe 1960).

Auch die endotheliale Dystrophie verbietet eine Anwendung der enzymatischen Zonulolyse, da durch das Enzym eine Verschlechterung und schließlich eine Umwandlung in den Fuchsschen Typ der epithelialen Dystrophie eintreten kann (Thorpe 1960).

Bei den aufgeführten Krankheitsbildern bietet die extrakapsuläre Linsenextraktion mit ihren bekannten Nachteilen noch immer die bessere Prognose für den Patienten.

Die Leichtigkeit der Zonulolyse mit Alpha-Chymotrypsin darf nicht darüber hinwegtäuschen, daß auch bei ihrer Anwendung eine große Erfahrung in der intrakapsulären Operationstechnik die beste Voraussetzung für ein erfolgreiches Gelingen darstellt.

Deshalb sollte, wenigstens für eine gewisse Übergangszeit, die enzymatische Zonulolyse nur an größeren Kliniken mit dem nötigen Mitarbeiterstab durchgeführt werden.

Es wäre vielleicht vorzuschlagen, für sämtliche Operationen mit der enzymatischen Zonulolyse dann einen Fragebogen auszufüllen, der zentral ausgewertet werden könnte. Hierbei wären die technischen Voraussetzungen die gleichen, so daß Komplikationshäufungen eher auf das Ferment als auf das Können des Operateurs zurückgingen.

Durch das Wissen um die möglichen Komplikationen und ihre Verhütung könnte im Laufe der Zeit dann vielleicht ein Ferment entwickelt werden, das die guten Eigenschaften des Alpha-Chymotrypsins enthält, ohne gleichzeitig auch noch die anderen Augengewebe anzugreifen. Eine genaue Analyse der Eiweißstruktur der Zonulafasern und ihrer Kittsubstanz scheint hierbei am ehesten zum Ziele zu führen.

Zusammenfassung

Die Auswirkung von Alpha-Chymotrypsin auf die Wundheilung von Hornhautschnitten bei Kaninchen wurde mit Hilfe einer physikalischen Versuchsanordnung untersucht.

In der üblichen Konzentration des Fermentes von 1:5000 zeigte sich zwischen dem 1. bis zum 7. Tag nach Anlegung der Hornhautschnitte eine deutliche Herabsetzung der normalen Heilungstendenz. Vom 7. bis zum 14. Tag ging dann die Hemmung der Wundheilung allmählich zurück. Ab dem 14. Tag post operationem ließ sich kein Unterschied in der Festigkeit der Wunden gegenüber Druck von außen zwischen den mit dem Enzym behandelten Augen und den Kontrollaugen mehr nachweisen,

Es wird eine Übersicht über die bis jetzt zur enzymatischen Zonulolyse erschienene Literatur gegeben und empfohlen, das Ferment bis zur endgültigen Klärung seiner Wirkung auf die anderen Augengewebe nur an größeren Kliniken zu verwenden. Es wird eine zentrale Auswertung von Fragebogen vorgeschlagen.

Muster eines Fragebogens

Alter des Patienten:

Diagnose: traumat., kongenital. Katarakt usw.

Operationstechnik: nach Barraquer, eigene Modifikation usw.

Verwendete Enzymkonzentration: 1:5000, 1:10000.

Menge der verbrauchten Enzymlösung: 1-5 ccm.

Entfernung der Linse mit: Pinzette, Saugglocke, Expulsion usw.

Komplikationen:

- | | |
|--------------------------------|---|
| 1. während der Operation | (Riß der Linsenkapsel,
Iris- oder Glaskörper-
prolaps, Glaskörper-
verlust usw.) |
| 2. in der postoperativen Phase | (Keratitis striata, Glas-
körperhernien usw.) |
| 3. Spätschäden | (bis jetzt noch keine
bekannt) |

Nachuntersuchungen:

Gonioskopie:

Intraokularer Druck:

LITERATURVERZEICHNIS

- Ainslie, D.: Cataract Extraction with the Aid of Alpha-Chymotrypsin. Brit. J. Ophth., 1959, Bd. 43, S. 200-201.
- Alexiades, S.: La zonulolyse enzymatique dans l'extraction totale de la cataracte. Com. Soc. Turque d'Opht. 18 Déc. 1958.
- Altamirano, R. und Calahan, A.: Alpha-Chymotrypsin in Cataract Surgery: an operative and postoperative study in 80 cataract extractions. South. M. J., 1959, Bd. 52, S. 1327-1330.
- Amalric, P., Bessou, P. und Calmettes, L.: L'Alpha-chymotrypsine au cours de l'extraction du cristallin. Com. d'Opht. de Toulouse, Déc. 1958.
- Appelmans, M., Michiels, J., de Backer, P. und Alaerts, R.: Action de l'Alpha-chymotrypsine sur la cornée du lapin. Bull. Soc. Belge Opht., 1959, Bd. 120, S. 543-570.
- Arrecha, A. und Adrogué, E.: Zonulolisis enzimatica. Rev. Oto-Neuro-Oft. y de Cir. Neur. Sud-Amer., 1959, Bd. 34, S. 15-18.
- Arruga, H.: Las novedades quirúrgicas de la operacion de la catarata. Arch. Soc. Oft. Hisp.-Amer., 1958, Bd. 18, S. 1073-1075.
- Ashton, N. und Cook, C.: Effect of Cortisone on Healing of Corneal Wounds. Brit. J. Ophth., 1951, Bd. 35, S. 708-717.
- Barraquer, J.: Zonulolisis enzimatica. Contribucion a la cirugia del cristalino. An. Méd. Cir., 1958, Bd. 38, S. 255-266.
- Barraquer, J.: Totale Linsenextraktion nach Auflösung der Zonula durch Alpha-Chymotrypsin. Klin. Mbl. Augenheilk., 1958, Bd. 133, S. 609-615.
- Barraquer, J.: Zonulolisis enzimatica. Experiencia Personal en 297 casos: Resultados y Conclusiones. Com. Asoc. Oft. Barcelona, junio 1959.
- Barros, E. Corrêa de: An Unusual Cataract Extraction. Am. J. Ophth., 1960, Bd. 49, S. 851-853.
- Bedrossian, R.: Alpha-Chymotrypsin. Its Effect on the Rabbit Zonule, Lens Capsule, and Corneal Wound Healing. A. M. A. Arch. of Ophth., 1959, Bd. 62, S. 83/216-222.
- Bégué, H. und Waksman, L.: Action de l'Alpha-chymotrypsine sur l'insertion cristallinienne de la zonule chez l'animal. Bull. Soc. Opht. Fr., 1959, Bd. 3, S. 235-237.

- Bick, M.: Heparinization of the Eye. Am. J. Opth., 1949, Bd. 32, S. 663-670.
- Brini, A.: Action de la trypsine sur le parenchyme de la cornée normale. Bull. Soc. Opt. Fr., 1958, S. 313-319.
- Campell Orr, H.: Some Observations on the Use of Chymotrypsin. Brit. J. Opth., 1959, Bd. 43, S. 330-331.
- Casero, L.: Acerca de la zonulolisis enzimatica. Arch. Soc. Oft. Hisp.-Amer., 1959, Bd. 19, S. 301-304.
- Charamis, J.: Nouvelle orientation de la chirurgie de la cataracte par l'emploi de substances chimiques. Ann. d'Oc., 1958, Bd. 191, S. 627-635.
- Chi, H., Teng, C. und Katzin, H.: Healing Process in the Mechanical Denudation of Corneal Endothelium. Am. J. Opth., 1960, Bd. 49, S. 693-703.
- Christensen, L.: Cornea and Sclera. Annual reviews. A. M. A. Arch. of Opth., 1958, Bd. 59, S. 280-301.
- Claes, H. und Le Grand, P.: La zonulolyse enzymatique. Bull. Soc. Belge Opt., 1958, Bd. 119, S. 491-498.
- Clement, F.: Estudio experimental de la zonulolisis enzimatica de Barraquer. IV Reun. Nac. Soc. Esp. de Cienc. Fisiol., Granada, 29 mayo 1958.
- Cogan, J.: Enzymatic Zonulolysis. Proc. Roy. Soc. Med., 1958, Bd. 51, S. 927.
- Cogan, J., Simons, H. und Gibbs, D.: Intracapsular Cataract Extraction using Alpha-Chymotrypsin. Brit. J. Opth., 1959, Bd. 43, S. 193-199.
- Damaskus, C.: Various Laboratory Aspects of Alpha-Chymotrypsin. Am. J. Opth., 1960, Bd. 49, S. 1117/31-1121/35.
- Donald, J. Mc.: Early Components of Corneal Wound Closure. A. M. A. Arch. of Opth., 1957, Bd. 58, S. 202-216.
- Drance, S., Murray, R., Smith, T. und Eng, P.: The Effect of Alpha-Chymotrypsin on Suture Materials. Am. J. Opth., 1960, Bd. 49, S. 64-66.
- Dunnington, J. und Regan, E.: The Effect of Sutures and of Thrombin upon Ocular Wound Healing. Am. J. Opth., 1952, Bd. 35, S. 167-177.
- Dunnington, J.: Ocular Wound Healing with Particular Reference to Cataract Incision. A. M. A. Arch. of Opth., 1956, Bd. 56, S. 639-659.
- Dunnington, J.: Tissue Responses in Ocular Wounds. Am. J. Opth.,

1957, Bd. 43, S. 667-676.

Dunnington, J.: Some Modern Concept of Ocular Wound Healing.

A. M. A. Arch. of Ophth., 1958, Bd. 59, S. 315-323.

Dunphy, J. und Udupa, K.: Chemical and Histochemical Sequences in the Normal Healing of Wounds. New England J. Med., 1955, Bd. 253, S. 847-851.

Fanta, H. und Harold, L.: Enzymatische Zonulolyse bei der Kataraktextraktion. Comm. Öster. Ophthalmolog. Gesellschaft. Velder-Wörtersee, 9. Mai 1959.

Fanta, H. und Harold, L.: Sitzungsberichte d. Württemb. Augenärztl. Vereinigung. 45. Tagung. 11./12. April 1959.

Fanta, H. und Harold, J.: Spätfolgen nach enzymatischer Zonulolyse. Klin. Mbl. Augenheilk., 1960, Bd. 136, S. 506-512.

Flom, L.: Alpha-Chymotrypsin and ruptured Hyaloid. Am. J. Ophth., 1960, Bd. 49, S. 357-358.

Fuchs, J.: Zur enzymatischen Zonulolyse durch Alpha-Chymotrypsin bei Staroperation. Klin. Mbl. Augenheilk., 1959, Bd. 135, S. 52-55.

Galezzi, C. und Valerio, M.: La Zonulolysis enzimatica. Atti Soc. Oft., Lombarda, 1958, Bd. 13, S. 131-133.

Gauffre, R.: L'utilisation de l'Alpha-chymotrypsine dans l'opération de la cataracte. Com. Soc. Opht. du Midi, 7 Déc. 1958.

Gliedman, M. und Karlson, K.: Wound Healing and Wound Strength of Sutured Limbal Wounds. Am. J. Ophth., 1955, Bd. 39, S. 859-866.

Hähnel, R.: Die enzymatische Zonulolyse in der Sicht des Chémikers. Klin. Mbl. Augenheilk., 1960, Bd. 136, S. 363-369.

Hill, D.: Corneal Vascularization after Cataract Extraction by Zonulolysis. Brit. J. Ophth., 1959, Bd. 43, S. 325-339.

Hofmann, H.: Trypsin in der Augenheilkunde. Klin. Mbl. Augenheilk., 1959, Bd. 134, S. 532-535.

Hofmann, H. und Lembeck, F.: Vergleich der zonulolytischen Wirkung von Alpha-Chymotrypsin und Trypsin. Klin. Mbl. Augenheilk., 1959, Bd. 134, S. 316-322.

Hruby, K.: Die Expression der Katarakt nach Zonulolyse mittels Trypsin. Klin. Mbl. Augenheilk., 1959, Bd. 134, S. 527-531.

Jenkins, B.: The Use of Alpha-Chymotrypsin in Cataract Surgery. South. M. J., 1960, Bd. 53, S. 44-46.

Julien, R.: La zonulolysis enzymatique dans l'opération de la cataracte. Bull. Soc. Opht. Fr., 1958, Bd. 11, S. 766-771.

- Kornblueth, W. und Tenenbaum, E.: The Inhibitory Effect of Aqueous Humor on the Growth of Cells in Tissue Cultures. Am. J. Ophth., 1956, Bd. 42, S. 70-74.
- Kunitz, M. und Northrop, J.: Crystalline Chymotrypsin and Chymotrypsinogen: Isolation, Crystallization, and general Properties of a new proteolytic Enzyme and its Precursor. J. Gen. Physiol., 1935, Bd. 18, S. 433-458.
- Landolt, E. und Heinzen, H.: Pathologisch-anatomische Befunde an 2 mit Alpha-Chymotrypsin kataraktoperierten Augen. Sitzungsbericht d. Schweiz. Ophthalmolog. Gesellschaft, 11.-13.9.1959. Thun.
- Legrand, J., Hervouet, F. und Baron, A.: L'extraction de la cataracte après zonulolyse enzymatique. Bull. Soc. Opht. Fr., 1959, Bd. 1, S. 129-131.
- Lembeck, F. und Hofmann, H.: Weitere experimentelle Untersuchungen zur enzymatischen Zonulolyse. Klin. Mbl. Augenheilk., 1959, Bd. 135, S. 232-240.
- Ley, A., Holmberg, A. und Yamashita, T.: Histology of Zonulolysis with Alpha-Chymotrypsin Employing Light and Electron Microscopy. Am. J. Ophth., 1960, Bd. 49, S. 67-80.
- Lieb, W. A., Geeraets, W. und DuPont Guerri, E.: Corticosteroids and Corneal Wound Healing. The Eye, Ear, Nose & Throat Monthly, 1959, Bd. 38, S. 929-934.
- Liegl, O.: Trypsinbehandlung in der Ophthalmologie. Klin. Mbl. Augenheilk., 1958, Bd. 132, S. 486-497.
- Liegl, O.: Über Versuche mit Zonulalösung bei Staroperationen. Klin. Mbl. Augenheilk., 1959, Bd. 135, S. 241-247.
- Lugossy, G.: Cataract Operations with Alpha-Chymotrypsin and the Erysiphake. Orvosi Hetilap, 1959, Bd. 100, S. 831-832.
- Malbran, E.: La Zonulolisis enzimatica de Barraquer en la extracción del cristalino. Arch. Oft. B. Aires, 1958, Bd. 33, S. 113-114.
- Menos, J.: siehe Alexiades.
- Meyerratken, H.: Ergebnisse der gonioskopischen Kammerwinkeluntersuchungen an aphaken Augen nach enzymatischer Zonulolyse. Sitzungsbericht d. Gesellschaft für Augenheilkunde an der Universität Berlin. 12. Dezember 1959.
- Miller, H., Brini, A. und Gaud, F.: La trypsine dans les brûlures cornéennes. Bull. Soc. Opht. Fr., 1958, S. 295-312.

- Moore, F.: Ein Bericht über die Behandlung von 75 Patienten mit lyophilisiertem Chymotrypsin. Brit. J. of Plastic Surgery, 1959, Bd. 4, S. 335-339.
- Newell, J.: Enzymatic Zonulolysis: Contribution to Surgery of the Crystalline Lens. Survey of Ophth., 1958, Bd. 3, S. 299-303.
- Norbis, A. und Malbrán, E.: Extracción in toto por zonulolisis enzimática. Arch. Oft. B. Aires, 1958, Bd. 33, S. 227.
- Nover, A.: Diskussionsbemerkungen. Sitzungsbericht d. Öster. Ophthalmolog. Gesellschaft 1959.
- Nover, A.: Sitzungsbericht d. Schweiz. Ophthalmolog. Gesellschaft 1959.
- Olivella, L.: siehe Alexiades.
- Palmerton, E.: The Effect of Local Cortisone on Wound Healing in Rabbit Corneas. Am. J. Ophth., 1955, Bd. 40, S. 344-353.
- Pau, H.: Die Teilung der Hornhautparenchymzellen. Ophthalmologica, 1956, Bd. 132, S. 230-235.
- Paufique, L.: Indications actuelles de la chymotrypsine dans la chirurgie du cristallin. Bull. Soc. Opht. Fr., 1958, Bd. 7-8, S. 570-572.
- Paufique, L.: L'operation de la cataracte par la methode de Smith, aidée par l'Alpha-chymotrypsine. Soc. Opht. Lyon, 25 Janvier 1959.
- Pirie, A.: Composition of Ox Lens Capsule. Biochem. J., 1951, Bd. 48, S. 368-371.
- Radnot, M. und Pajor, R.: Die Wirkung von Alpha-Chymotrypsin auf die Netzhaut. Klin. Mbl. Augenheilk., 1960, Bd. 136, S. 370-376.
- Ranvier, A.: siehe Weinstein.
- Reca, A.: Zonulolisis enzimatica. Experiencia personal sobre el uso de la alfaquimotripsina en la operación de la catarata. Pren. méd. argent., 1958, Bd. 45, S. 1733-1734.
- Reese, A. und Wadsworth, J.: The Adhesion of the Lens Capsule to the Hyaloid Membrane and its Relation to intracapsular Cataract Extraction. Survey of Ophth., 1958, Bd. 3,4, S. 303-305.
- Remky, H.: "Enzymatische Zonulyse", ein wesentlicher Fortschritt der operativen Starbehandlung. Münch. med. Wschr., 1958, Bd. 100, S. 1425.
- Remky, H.: Erfahrungen mit der enzymatischen Zonulyse nach J. Barraquer. Klin. Mbl. Augenheilk., 1958, Bd. 133, S. 616-619.

- Rizzuti, A.: Alpha-Chymotrypsin in Cataract Surgery. Enzymatic Zonulolysis. A.M.A. Arch. of Ophth., 1959, Bd. 61, S. 135-140.
- Roethth, A. de: Ophthalmic Pharmacology and Toxicology. A. M. A. Arch. of Ophth., 1959, Bd. 62, S. 324-344.
- Rohrschneider, W.: Erfahrungen an 320 Staroperationen mit der enzymatischen Zonulyse. Klin. Mbl. Augenheilk., 1959, Bd. 135, S. 226-231.
- Rohrschneider, W. und Friedrich, H.: Spätfolgen nach der Staroperation mit enzymatischer Zonulyse. Klin. Mbl. Augenheilk., 1960, Bd. 136, S. 499-506.
- Salmony, D.: Chymotrypsin and Zonulolysis. Brit. J. Ophth., 1959, Bd. 43, S. 321-324,
- Slezak, H.: Über unsere Erfahrungen mit der Zonulyse. Com. Öster. Ophthalmolog. Gesellschaft, Velder-Wörtersee, 9. Mai 1959.
- Smelser, R.: Persönliche Mitteilungen an Dunnington (1957).
- Thomann, H.: Klinische und experimentelle Beobachtungen zur Einwirkung von Alpha-Chymotrypsin auf die Iris. Klin. Mbl. Augenheilk., 1960, Bd. 136, S. 376-379.
- Thorpe, H.: Enzymatic Zonulolysis: Alpha-Chymotrypsin - an aid to intracapsular cataract extraction. Am. J. Ophth., 1960, Bd. 49, S. 531-548.
- Troutman, R.: Committee on the Use of Alpha-Chymotrypsin in Ophthalmology. Trans. Amer. Acad. Ophth., 1958, Bd. 62, S. 875-876.
- Tupinamba, J.: Zonulolisis enzimatica. Congr. Brasil. Oft., Poços de Caldas, 4-VI-1958.
- Valerio, M. und Carones, A.: Vantaggi e pericoli della zonulolisi enzimatica. Com. Soc. Oft. Lombarda, Milano, 17-3-1959.
- Valerio, M.: L'Alfa-Chimotripsina in oculistica con particolare riguardo alla zonulolisi enzimatica. Soc. Lombarda di Scienza Medico-Biologiche, Milano, 18-4-1959.
- Walser, E.: Erste Erfahrungen über fermentative Zonulyse bei der Staroperation. Klin. Mbl. Augenheilk., 1958, Bd. 133, S. 619-624.
- Walser, E.: Über das Verhalten der Glaskörpergrenzmembran nach der Staroperation mit fermentativer Zonulolyse. Klin. Mbl. Augenheilk., 1959, Bd. 134, S. 524-527.
- Walser, E.: Gewebemechanische und histologische Untersuchungen über die Widerstandsfähigkeit der Linsenkapsel gegenüber Quimotrase. Klin. Mbl. Augenheilk., 1960, Bd. 136, S. 387-392.

- Weekers, R., Lavergne, G. und Stassart-Hourlay, Cl.: Avantages et inconvenients de la zonulolyse enzymatique par l'alpha-chymotrypsine au cours de l'extraction cristallinienne. Bull. Soc. Belge Opht., 1958, Bd. 120, S. 539-543.
- Weimar, V.: The Transformation of Corneal Stromal Cells to Fibroblasts in Corneal Wound Healing. Am. J. Ophth., 1957, Bd. 44, S. 173-182.
- Weimar, V.: Polymorphonuclear Invasion of Wounded Corneas. Inhibition by Topically Applied Sodium Salicylate and Soybean Trypsin Inhibitor. J. of Experimental Medicine, 1957, Bd. 105, S. 141-152.
- Weinstein, A.: Experimentelle Untersuchungen über den Heilungsprozeß bei perforierenden Schnittwunden der Hornhaut. Arch. Augenheilk., 1903, Bd. 48, S. 1-50.
- Yamada, H.: Phase-contrastmicroscopy of the Vitreous. 4. The effect of trypsin on the structure of the vitreous. Acta soc. ophthal. jap., 1958, Bd. 62, S. 497-508.
- Zorab, E.: Alpha-Chymotrypsin in Cataract Extraction. Brit. J. Ophth., 1959, Bd. 43, S. 202-203.

Herrn Privatdozenten Dr. med. W. A. L i e b, Oberarzt an der Universitäts-Augenklinik Frankfurt am Main, bin ich für die freundliche Zuweisung des Themas, sowie für die wertvolle Beratung und Unterstützung, die ich durch ihn bei der Durchführung meiner Arbeit fand, zu größtem Dank verpflichtet.

Ganz besonders danke ich Herrn Professor Dr. med. R. T h i e l, Direktor der Universitäts-Augenklinik Frankfurt am Main, dafür, daß er mir die Möglichkeit gab, an seiner Klinik zu arbeiten, sowie für das freundliche Entgegenkommen und die Unterstützung, die mir an der Universitäts-Augenklinik Frankfurt am Main zuteil wurde.

L e b e n s l a u f

Am 13. Oktober 1935 wurde ich als Tochter des Oberregierungsrates Dr. Karl Löhner und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Spielvogel in Eisenach geboren.

Nach 5 Jahren Volksschule in Magdeburg und Calvörde bei Gardelegen trat ich 1947 nach Übersiedelung unserer Familie in die Westzone in Delmenhorst in die dortige Oberschule ein, die ich bis zum Herbst 1952 besuchte. Im Oktober 1952 wechselte ich an die Oberschule in Salzgitter-Lebenstedt über, wo ich bis zum Frühjahr 1955 verblieb. Ab April 1955 besuchte ich das Ziehen-Realgymnasium in Frankfurt am Main, wo ich auch am 2.3.1956 die Reifeprüfung ablegte.

Seit dem Sommersemester 1956 studierte ich an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main Medizin. Hier bestand ich im Herbst 1958 die Ärztliche Vorprüfung und im Februar 1962 die Ärztliche Prüfung.

